

(Aus dem Kinderspital Basel [Direktor: Prof. Dr. A. Hottinger] und dem
Bakt. Laboratorium [Leiter: Prof. Dr. E. Berger].)

**Zur Colienteritis der Säuglinge
unter Berücksichtigung
der Antikörperbildung gegenüber den
isolierten Colistämmen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde an der Medizinischen
Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Eberhard Vischer

von Basel

Basel 1958



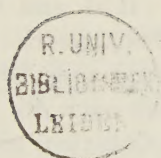
VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von *Prof.*
E. Berger.

Tag der Promotion: 21. Dezember 1957.

Sonderdruck aus «Annales Paediatrici», Vol. 191, No. 2 (1958).

**Zur Coli-enteritis der Säuglinge
unter Berücksichtigung der Antikörperbildung
gegenüber den isolierten Colistämmen.**



Die aetiologische Bedeutung bestimmter Colistämme für die Enteritis von Säuglingen darf heute als sicher angenommen werden. Dies bestätigen experimentelle Versuche an Erwachsenen und Säuglingen sowie die Angaben über das Vorkommen von Antikörpern während einer Colienteritis. Auch die Epidemiologie spricht für eine spezifische ursächliche Wirkung. So dürfen heute folgende Colitypen als sicher pathogen gelten: 0111 : B 4 : H 2, 055 : B 5 : H 6, 086 : B 7 : H 34 und 026 : B 6 : H 11. Freilich besteht nur eine relative Pathogenität, da die pathogene Wirkung dieser Colitypen weitgehend vom Alter des Wirts und der Keimdosierung abhängt. Daher kann auch die Abgrenzung zwischen pathogenen und apathogenen Colitypen nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden, dies um so weniger, als bis heute das Wesen der Pathogenität der Dyspepsiecoli nicht erklärt und ein Pathogenitätsbeweis im Tierversuch nicht möglich ist. So zeigten auch die gereinigten Dyspepsiecoliendotoxine hinsichtlich der Toxizität im Tierversuch keine Unterschiede gegen solche von Normalcoli (1). Ebenso haben die von *Ocklitz* und *Schmidt* (15) im Hinblick auf die sog. Amintheorie der Säuglingsintoxikation durchgeführten Untersuchungen über die Aminbildung durch Dyspepsiecoli im Vergleich zu Normalcoli keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergeben. So bleiben uns zur Abklärung, ob ein bestimmter Colityp als Aetiologie einer Säuglingsenteritis anzusehen ist, die oben angeführten Möglichkeiten: Erwachsenen- und Säug-

lingsversuche als direkte, Epidemiologie und spezifischer Antikörpernachweis als indirekte Methode. Da Säuglingsversuche aus ethischen Gründen nicht ausgeführt werden sollten und die epidemiologischen Verhältnisse uns im Stiche lassen können, sind wir in vielen Fällen allein auf den spezifischen Antikörpernachweis angewiesen. Wir haben auch unsern Versuchen den Nachweis von Antikörpern zugrunde gelegt. Einerseits versuchten wir solche bei Säuglingsenteritiden, die durch anerkannt pathogene Colitypen verursacht waren, nachzuweisen, andererseits auch bei Säuglingsenteritiden, bei denen die aus dem Stuhl gezüchteten Colitypen zu den sog. Normalcoli gehörten.

Es sei erlaubt, in bezug auf den Antikörpernachweis einige einführende Bemerkungen vorzuschicken. Zu Beginn bedienten sich dazu die meisten Autoren der *Gruber-Widal-Methode* in der Technik, wie sie bei der Typhusdiagnostik angewandt wird. Die hiermit gefundenen Ergebnisse waren sehr verschieden, im allgemeinen aber wurden spezifische Coliantikörper nur sehr selten gefunden, was man meist auf das schlechte Antikörperbildungsvermögen während des ersten Lebensjahres zurückführte. In den wenigen positiven Befunden handelte es sich zumeist um O-Agglutinine (gegen gekochte Keime), manchmal auch um K-Agglutinine (gegen lebende Keime). Nur selten wurden H-Agglutinine gefunden.

Erst durch die Anwendung einer empfindlicheren Methode konnte der eindeutige Antikörpernachweis bei der Colienteritis erbracht werden. Es handelt sich dabei um die Zentrifugiermethode nach *Gäthgens*, deren hohe Empfindlichkeit in der Typhus- und Salmonella-Enteritis-Diagnostik bereits bekannt war.

Diese Methode wurde bei der infektiösen Colienteritis zuerst von *Clement, Marie, Le Minor, Gerbeaux, Têter und de Menibus* (7) angewandt und beschrieben. 1954 ist unabhängig davon eine weitere Arbeit von *Braun* und Mitarb. (4) darüber erschienen.

Die mit der Zentrifugiermethode erhaltenen Ergebnisse waren nach *Braun* die folgenden: ca. ein Drittel der Colienteritisfälle zeigen in der Rekonvaleszenz O-Agglutinationen gegen den homologen (aus dem Stuhl gezüchteten) Keim. Die höchsten Titer gingen bis 1 : 640. In Serumdilutionen von 1 : 20 ab waren die Titer insofern streng spezifisch, als kein Übergreifen auf heterologe Colitypen stattfand. Das Maximum der Antikörperbildung lag in der 2.—3. Woche nach Krankheitsbeginn. Ein Zusammenhang zwischen der Schwere des klinischen Bildes der Enteritis und der Häufigkeit und Höhe der Agglutinititer war nicht festzustellen. Positive Agglutinititer wurden auch, was hervorzuheben werden soll, bei symptomlosen Bakterienausscheidern gefunden (1, 4).

Wenn die Versuche, Agglutinine nachzuweisen immer wieder aufgenommen wurden, so vor allem darum, weil man damit hoffte, einen weiteren Beweis für die echte Erregernatur der sogenannten pathogenen Coli zu erhalten. In diesem Zusammenhang sei auf eine weitere Methode hingewiesen, die von *Neter* und Mitarb. für diagnostische Zwecke von Coli-Dyspepsien aus-

gearbeitet wurde. Sie prüften die Seren im Hämagglutinationsversuch mit Erythrocyten, die mit gekochten Colikulturfiltraten sensibilisiert worden waren. Dabei vermochten sie zu zeigen, daß man statt Kulturfiltraten auch erhitzte Lipopolysaccharide aus Dyspepsiecolibakterien zur Sensibilisierung von Erythrocyten benutzen kann.

In jüngster Zeit kamen sie zu folgenden interessanten Ergebnissen (14): Seren von Kindern verschiedenster Altersstufen und Erwachsener wurden im Hämagglutinationsversuch mit Erythrocyten geprüft, die mit gekochten Bakteriensuspensionen von Coli 0111 : B 4, 055 : B 5 und 026 : B 6 sensibilisiert worden waren. Mit steigendem Lebensalter wurden in zunehmender Häufigkeit streng spezifische Hämagglutinine gegen die genannten Dyspepsiecolitypen nachgewiesen. Bei Neugeborenen waren noch keine Hämagglutinine vorhanden. In der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres wurden bereits bei 50% der Kinder solche gefunden. Seren von Erwachsenen waren in über 90% positiv. Von der Mutter gehen nur wenig oder keine Antikörper auf das Kind über, was vielleicht erklärt, warum besonders Säuglinge von der Infektion mit Dyspepsiecoli betroffen werden (26).

Was die Empfindlichkeit anbetrifft, so stehen nach *Braun* (1) die Zentrifugiermethode und Hämagglutinationsreaktion etwa an gleicher Stelle. Da aber die erstere wesentlich einfacher auszuführen ist, hält er sie für praktische Zwecke brauchbarer.

Über die echte, erworbene Immunität bei Colienteritis kann heute noch nichts Sicheres gesagt werden. Nach den Untersuchungen von *Horiki* (9) scheint eine solche nicht zu existieren oder nur von kurzer Dauer zu sein.

Eigene Untersuchungen.

Die im folgenden dargestellten Untersuchungen erstrecken sich auf die Zeit von Januar bis August 1956. Es wurden während dieser Zeit die Stühle von solchen Kindern untersucht, die wegen einer Dyspepsie eingewiesen worden waren, oder bei denen während ihres Spitalaufenthaltes irgendeinmal eine Dyspepsie aufgetreten ist. Nur einmal wurde auf einer Abteilung eine Umgebungsuntersuchung unter den Kindern und dem Personal gemacht, nachdem plötzlich ein Kind an manifester Colienteritis erkrankt war.

Insgesamt wurden in dieser Zeit 39 *Escherichia coli*-Stämme isoliert, die auf dem Objektträger eine deutlich positive Agglutination mit einem der homologen O-Seren 025, 026, 055, 086 und 0111 ergaben.

Von diesen wurde bei 30 Fällen das Patientenserum auf spezifische Agglutinine untersucht.

Methodik.

Bezüglich der Primärzüchtung der *Dyspepsiecoli* aus dem Stuhl können wir auf die Arbeit von *E. Berger* (27) und auf das Kapitel von *Kaufmann* und *Ørskov* im Buch von *Adam* (1) verweisen.

Die Seren, mit denen wir die Typenbestimmungen ausführten, bezogen wir von den Behringwerken Marburg-Lahn. Die Seren waren von Kaninchen gewonnen, für deren Immunisierung «längere Zeit auf 100° C erhitzte Colikulturen» verwandt wurden. Bei diesem Verfahren handelte es sich also höchstwahrscheinlich um praktisch reine O-Seren. Für unsere Untersuchungen verwendeten wir die Seren folgender Colitypen: 025, 026, 055, 086 und 0111. Alle gezüchteten Colistämme wurden in ihrer Agglutinabilität auf dem Objektträger geprüft, während nur bei einem Teil der Stämme zusätzlich noch der *Gruber'sche* Röhrchentest durchgeführt wurde. Wir verwendeten für die Objektträgeragglutination nur Lebendantigen, benützten indessen für den Röhrchentest Lebend- und gekochtes (1 Stunde 100° C) Antigen.

Um über die Zuverlässigkeit unserer angewandten Methodik der Objektglasagglutination mit O-Seren Klarheit zu erhalten, wurde ein großer Teil der Stämme (28 Stämme) einer genauen serologischen und z. T. auch biochemischen Analyse unterzogen. Diese letztgenannten Untersuchungen wurden von Herrn Dr. *F. Ørskov*, Kopenhagen, ausgeführt, dem wir an dieser Stelle unsern besten Dank aussprechen.

Die Agglutininbestimmungen in den *Patientenseren* wurden nach der oben-erwähnten Zentrifugiermethode ausgeführt. Dabei wurden in einer Verdünnungsreihe von 1 : 20 bis 1 : 640 je 0,2 ccm Serumverdünnung und 0,2 ccm Antigen zusammengebracht. Nach einem Aufenthalt von 2 Stunden bei 37° C wurden die Röhrchen während 10 Min. bei 3000 U/Min. zentrifugiert. Die Ablesung geschah nach leichtem Aufschütteln mit bloßem Auge. Die Agglutination zeigte sich in einer körnigen Ausfällung.

Als Antigen dienten uns 24 Stunden bei 37° C bebrütete Bouillonkulturen, die eine Stunde bei 100° C im Dampftopf gehalten waren. Es handelte sich dabei also nur um den Nachweis der O-Agglutinine. Auf den Zusatz von Formalin (0,25%) zur besseren Haltbarkeit des Antigens haben wir bald verzichtet, da dies einen ungünstigen Einfluß auf die Reaktion ausübt, indem es zu Spontanagglutinationen führen kann.

Die von uns untersuchten *Patientenseren* wurden mit folgenden Coli-Stämmen ausgewertet:

1. dem eigenen aus dem Stuhl isolierten Stamm
2. 025 : L 11 : 6
3. 026 : B 6 : 11
4. 055 : B 5 : 6
5. 086 : B 7 : 34
6. 0111 : B 4 : 2

wovon wir 2 bis 6 von der *Escherichia*zentrale in Kopenhagen bezogen haben.

Ergebnisse.

Die 39 aus dem Stuhl von Patienten isolierten Stämme, die bei der Objektglasagglutination mit den spezifischen O-Seren eine

positive Reaktion gaben, verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen O-Gruppen:

13 Stämme 025

10 Stämme 026

1 Stamm 055

2 Stämme 086

13 Stämme 0111

39 Stämme total.

Da die genaue Antigenanalyse zeigte, daß die Stämme, die bei der Objektträgeragglutination mit dem Serum 025 positiv reagiert hatten, praktisch alle zu sog. apathogenen Coligruppen gehörten, wollen wir diese Gruppe am Schluß gesondert besprechen. Bei den andern Gruppen war diese Abweichung nicht so groß.

Weitere bakteriologische und serologische Resultate über die aus dem Stuhl isolierten Stämme.

ad 10 Stämme der Gruppe 026.

Von den 10 Stämmen, die nach der Objektträgerbestimmung zur Gruppe 026 gehörten, zeigten bei der genauen Antigenanalyse 5 die Formel 026 : B 6 : 11 und 4 die Formel 026 : B 6 : .. Die 5 ersten waren alle einheitlich und typisch, indem sie Dulcitol und Rhamnose nicht vergärten, während von den vier letzteren zwei anaerogen, dulcitol- und rhamnosenegativ waren, die anderen zwei aber dulcitol- und rhamnosepositiv. Der 10. Stamm wich völlig ab, was sich auch im Röhrchentest darin zeigte, daß er mit dem spezifischen Serum nicht reagierte, während die andern Stämme dieser Gruppe bis zum Endtiter von 1 : 1280 agglutinierten. Bei der genauen Typenbestimmung gab er hohe Titer in den Seren 0107 und 0117 und zeigte das H-Antigen 27. Stämme, die zu diesen O-Gruppen gehörten und eine Objektglasagglutination im Serum 026 gaben, wurden schon früher in Kopenhagen untersucht. Sie müssen also gewisse gemeinsame Antigenfaktoren haben (17).

In allen 10 Krankheitsfällen bestand zur Zeit der Züchtung eine Dyspepsie. Nur bei zweien war noch eine weitere Erkrankung festzustellen (Fall 5 u. 10), so daß man bei diesen vielleicht von einer sekundären Dyspepsie sprechen könnte. Alle andern imponierten als primäre Colenteritis.

Bei 7 untersuchten Patientenseren fanden wir in 4 Fällen Agglutinine gegen den eigenen Stamm und gegen den Teststamm 026 B 6 : 11, während wir bei einem fünften Serum (Fall 10 mit 0107/117) nur Agglutinine gegen den eigenen Stamm fanden. Gegen die heterologen Colistämme (025, 055, 086, 0111) erhielten wir keine Agglutinationsreaktion im Patientenserum, so daß mit Sicherheit anzunehmen ist, daß es sich um spezifische Antikörper handelt. Einzelheiten sind auch in der Tab. I wiedergegeben, aus der man ersieht, daß sich in zwei Fällen ein Titeranstieg im Verlaufe der Krankheit einstellte.

TABELLE I.

*Zahl und serologische Reaktionen der aus dem Stuhl gezüchteten Stämme
(mit Ausnahme der 025-Stämme) und Nachweis von Antikörpern
im Patienten-Serum.*

Fall	Alter	gezüchtete Stamm			Patientenserum		
		Objektträger- agglutination in O-Serum	Typen- bestimmung	Agglutinations- probe im Röhrchentest	eigenem Stamm	Titer mit	O-Antigen der Objektträger bestimmung
1	7 Mo.	026	26 : B 6 : 11	1 : 1280	1 : 40	026	1 : 40
2	5 Mo.	026	26 : B 6 : 11	1 : 1280	—		—
3	3½ Mo.	026	26 : B 6 : 11	1 : 1280	neg.		neg.
4	2 Mo.	026	26 : B 6 : 11	1 : 1280	1 : 160		1 : 160
5	4 Mo.	026	26 : B 6 : 11	1 : 1280	—		—
6	6 Mo.	026	26 : B 6 : .	1 : 1280	1 : 80 1 : 320		1 : 80 1 : 320
7	2 Mo.	026	26 : B 6 : .	1 : 1280	—		—
8	6 Mo.	026	26 : B 6 : .	1 : 1280	neg.		neg.
9	2 Mo.	026	26 : B 6 : .	1 : 1280	1 : 40		1 : 40
10	9 Mo.	026	0107/117 H 27	neg.	1 : 20 1 : 80		neg. neg.
11	3 Mo.	0111	111 : B 4 : 2	—	neg.	0111	neg.
12	2 Mo.	0111	111 : B 4 : .	—	neg.		neg.
13	2 Mo.	0111	111 : B 4 : .	—	neg.		neg.
14	13 Mo.	086	086 H 27	—	1 : 160	086	1 : 160
15	3 Mo.	086	127 : B 8 : 40	—	neg.		neg.
16	2½ Mo.	055	55 : B 5 : 7	—	neg.	055	neg.

ad 1 Stamm der Gruppe 055.

Der einzige 055-Stamm, den wir mit der Objektträgeragglutination fanden, hatte die Antigenformel 055 : B 5 : 7, gehörte also nicht zum häufigsten Typ mit der Formel 055 : B 5 : 6 und wich auch biochemisch von diesem ab. Dieser Serotyp mit H-Antigen 7 wurde auch von andern Autoren gefunden, und zwar ausschließlich bei Säuglingsenteritis (19, 21), so daß an seiner Pathogenität nicht gezweifelt werden kann. Seine Häufigkeit in der 055 : B 5-Gruppe beträgt nach *Le Minor* 26,6%.

In unserm Fall handelte es sich um einen 2½ Monate alten Säugling, der wegen einer Meningokokkenmeningitis im Spital war. Als in der Rekonvaleszenz stärkere Durchfälle auftraten, wurde im Stuhl der obengenannte Colityp gefunden. Antikörper waren nicht nachweisbar.

ad 2 Stämme der Gruppe 086.

Von den 2 Stämmen, die im 086-Serum agglutinierten, gehörte keiner dem klassischen Typ 086 : B 7 : 34 an. Der erste (Fall 14) hatte O-Antigen 86, aber H-Antigen 27. Klinisch imponierte dieser Fall als typische Colienteritis. Der Patient wurde in prätoxischem Zustand mit Brechdurchfällen ins Spital eingewiesen, wobei dies der einzige Befund war, der erhoben werden konnte. Die Antikörperbestimmung ergab gleich hohe Titer (1 : 160) gegen den eigenen wie gegen den Teststamm 086 : B 7 : 34.

Der zweite Stamm (Fall 15) zeigte die völlig abweichende Formel 0127 : B 8 : 40. Dieser Colityp wird noch als fraglich pathogen angesehen. Er wurde zum erstenmal 1953 bei einer Enteritisepidemie von 44 Säuglingen in den USA. gefunden (8), wo er auch später bei zwei weiteren Epidemien isoliert werden konnte. Über das Vorkommen solcher Keime in Europa wurde bis jetzt noch nicht berichtet (1).

Obwohl der Patient an einer Dyspepsie mit Durchfällen und Erbrechen litt, ist hier die pathogene Bedeutung des Stammes insofern nicht sicherzustellen weil der Patient zugleich an einem Ikterus und an einer Otitis media erkrankt war. Antikörper ließen sich nicht nachweisen.

ad 11 Stämme der Gruppe 0111.

Von den 11 Stämmen, die eine positive 0111-Agglutination gaben, wurden nur 3 einer genauen Typisierung unterzogen. Der erste Stamm (Fall 11) zeigte die klassische Formel 0111 : B 4 : 2 und die dazu typischen biochemischen Reaktionen. Es handelte sich dabei um den Stamm eines schweren Enteritissalles, der uns aus einem Säuglingsheim zugewiesen worden war, in welchem eine Enteritisepidemie aufgetreten war. Bei 8 von 12 Insassen fanden wir Coli 0111. Obwohl eine genaue Typisierung nicht vorgenommen wurde, darf bei der explosionsartigen Entstehung mit den charakteristischen klinischen Zeichen (7 von den 8 positiven Fällen zeigten eine ausgeprägte Enteritis), auch bei diesen der gleiche Typ 0111 : B 4 : 2 angenommen werden. Der sichere Beweis hiezu fehlt allerdings; sind doch, um über die epidemiologischen Zusammenhänge mit Sicherheit etwas aussagen zu können, neben einer genauen Bestimmung der O-, K- und H-Antigene noch die biochemische und im Zweifelsfalle die Phagentypbestimmung erforderlich (1, 24).

Die Formel der andern 2 bestimmten Stämme lautete: 0111 : B 4 : -, wobei die Stämme nicht ganz unbeweglich waren, das H-Antigen aber nicht bestimmt wurde. Biochemisch entsprachen sie dem oben besprochenen Typ.

Obwohl es sich bei allen Patienten, bei denen wir Stämme der O-Gruppe 111 fanden, um Kinder mit manifester Colienteritis handelte, konnten in 8 untersuchten Seren keine Agglutinine nachgewiesen werden. Daß wir gerade in dieser Gruppe keine Antikörper fanden, dürfte damit zusammenhängen, daß die Säuglinge sehr früh (beim ersten Auftreten enteritischer Symptome) und massiv Antibiotica (Chloromycetin oder Aureomycin) erhalten hatten, wie das in einem Säuglingsheim, wegen der vermehrten Infektionsmöglichkeit nötig ist. Daß Chloromycetin die Antikörperbildung unterdrücken kann, ist uns von den Salmonelleninfektionen her bekannt (28).

ad «025»-Stämme.

Bei den zuletzt zu besprechenden Fällen handelte es sich um Stämme, die auf dem Objektträger deutlich mit dem Serum 025 agglutinierten. Doch zeigte der Röhrchenversuch und die genaue Typisierung, daß es sich um einheitliche und von 025 abweichende Stämme handelte. Die Verhältnisse werden im einzelnen in der Tab. II wiedergegeben:

TABELLE II.

Agglutinatorisches Verhalten und H- und O-Antigen-Bestimmung der «025»-Stämme.

Fall	Typ	Agglutination in O-Serum 25 mit		H-Antigen	O-Gruppe
		Lebend Antigen	O-Antigen (=100° C/1Std.)		
Ktr 1	I	20	1280	H 6	025
Ktr 2	I	320	1280	H 6	025
Ktr 3	I	40	1280	H 1	025
17	I	320	1280	H ·	025
18	II	40	40	H ·	07
19	II	40	40	H ·	07
20	II	40	40	H ·	07
21	III	neg.	20	H ·	04
22	III	neg.	neg.	H ·	04
23	III	20	40	H ·	04
24	IV	320	320	H 1	0 1-135 neg.
25	IV	320	320	H 1	0 1-135 neg.
26	V	20	20	—	0 19/129
27	V	neg.	neg.	—	03
28	V	—	—	—	—
29	V	160	160	—	0 102/133

Bei unsern Untersuchungen ließen wir 3 Kontrollstämme mit O-Antigen 25 mitlaufen: Kontrolle 1 erhielten wir von *F. Ørskov* (Kopenhagen), Kontrolle 2 von *O. H. Braun* (Erlangen) und Kontrolle 3 von den Behringwerken (Marburg). Bei Kontrolle 1 und 2 handelte es sich um den erstmals von *Ocklitz* und *Schmidt* gezüchteten Stamm F 103 mit der Formel 025 : L 11 : 6, während Kontrolle 3 einen andern Typ mit H-Antigen 1 darstellte. Beim Röhrchentest zeigten im 025-Serum die reinen O-Antigene Agglutination bis zum Endtiter 1 : 1280. Die Unterschiede in der Agglutinationshöhe der Lebendantigene hängt wohl mit der verschieden starken Ausbildung des K-Antigens zusammen, welches für die Stärke der O-Inagglutinabilität verantwortlich ist (11).

Von den 12 bestimmten Stämmen gehörte nur einer (Fall 17) zur O-Gruppe 25. Er gehörte aber nicht dem Typ F 103 an: er war unbeweglich und zeigte

ein von jenem abweichendes biochemisches Verhalten. Der hohe Titer des O-Antigens von 1 : 1280 entspricht seiner Zugehörigkeit zur O-Gruppe 25.

Unter den übrigen Stämmen ließen sich 3 Konstellationen feststellen, deren Stämme unter sich weitgehende Ähnlichkeit aufwiesen (Typ II, III und IV), während Gruppe V ganz uneinheitlich war.

Die Stämme der Konstellation II gehörten der O-Gruppe 7 an und waren in ihrem agglutinatorischen und biochemischen Verhalten völlig identisch.

Die Stämme III gehörten der O-Gruppe 4 an, unterschieden sich aber um ein wenig in ihren andern Eigenschaften. Es handelte sich um drei verschiedene Typen.

Die beiden Stämme der Gruppe IV waren in ihren Reaktionen vollkommen identisch, da aber bei beiden das O-Antigen zu keiner der bisher bekannten 135 O-Gruppen gehörte, war es nicht zu entscheiden, ob sie wirklich zum gleichen Typ gehörten.

Die Stämme der Gruppe V hatten ganz verschiedene O-Antigene, zudem befindet sich unter ihnen noch ein Stamm, der nicht weiter bestimmt worden war.

Es scheint uns noch wichtig, zu erwähnen, daß in den meisten Stühlen mit «025-Isolierung» der betreffende Stamm entweder in Reinkultur oder vorherrschend gefunden wurde. Auch konnte beim gleichen Patienten der entsprechende Typ in vielen Fällen mehrmals aus dem Stuhl gezüchtet werden.

Die wichtigsten klinischen Daten dieser Fälle sind in der Tab. III zusammengestellt.

Es handelte sich dabei um 12 Kinder, deren Alter zwischen 1 Monat und 3 Jahren lag, während Fall 29 einen Arzt der Kinderklinik betraf. Von den Kindern wiesen zur Zeit der Züchtung 10 (Fall 17, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28) ein Krankheitsbild mit Dyspepsie auf, wie wir es auch bei der Infektion mit bekannten pathogenen Colitypen antreffen, so daß wir diese nach unseren bisherigen Erfahrungen als typische Colienteritis bezeichnet hätten. Ein Kind (Fall 19) zeigte keine dyspeptischen Erscheinungen, während ein anderes (Fall 18) neben der Dyspepsie an einer Bronchopneumonie erkrankt war. Fall 19, der keine Dyspepsie zeigte, lag zur Zeit der Züchtung des Colistammes zusammen mit Fall 20. Als bei Fall 20, bei einer akut aufgetretenen Enteritis vermeintlich der Typ 025 gefunden wurde, veranlaßte man sofort eine Umgebungsuntersuchung auf der ganzen Abteilung. Dabei wurden beim einzigen Zimmergenossen (Fall 19) und beim Abteilungsarzt (Fall 29), der zu dieser Zeit an dyspeptischen Beschwerden litt, der sogenannte Typ 025 gefunden. Wir glauben zuerst, einen epidemiologischen Zusammenhang zwischen den drei Befunden sehen zu können. Wie unrichtig das war, zeigten die genauen Antigenbestimmungen, die bei den beiden Kindern den identischen Typ mit O-Antigen 7 gab, während der Colistamm des Arztes ein völlig anderer war und hohe Titer in 0102 und 0133 aufwies.

Was die *Infektionsquelle* der enteralen Infektionen mit dem «Coli 025» anlangt, so läßt sich keine genaue Angabe machen. Wir wissen nur, daß sie abgesehen von den eben erwähnten drei Fällen immer außerhalb der Klinik lag, wurden doch die Kinder gerade wegen der Dyspepsie ins Spital eingewiesen.

TABELLE III.

Zahl, klinische Angaben und Nachweis von Antikörpern im Patientenserum der «025»-Gruppe.

Fall	Alter	Typ	Diagnose zur Zeit der Züchtung	Agglutinationstiter gegen	
				eigenen Stamm	025
17	6 Mo.	I	Dyspepsie m. Durchfall	1 : 40	1 : 40
				1 : 160	1 : 160
				1 : 640	1 : 640
18	2½ Mo.	II	Bronchopneumonie, Dyspepsie, abakterielle Meningitis	—	neg.
19	2 J.	II	Rekonvaleszenz nach Polio., keine Dyspepsie	1 : 80	1 : 80
20	2 J.	II	Rekonvaleszenz nach Polio., interkurr. Dyspepsie	1 : 80	1 : 40
21	1 Mo.	III	Starker Brechdurchfall	—	1 : 20
22	2½ J.	III	Brechdurchfall mit Intoxikation	1 : 40	1 : 40
23	10 Mo.	III	Schwere Dyspepsie mit Durchfall	1 : 40	1 : 40
24	2 Mo.	IV	Dyspepsie mit Durchfall	—	—
25	18 Mo.	IV	Brechdurchfall mit Intoxikation, bei Vitium cordis	1 : 40	1 : 40
26	3 J.	V	Dyspepsie mit starkem Erbrechen (eingewiesen als Appendicitisverdacht)	1 : 20	1 : 20
				1 : 160	1 : 160
27	1½ J.	V	Schwere Dyspepsie mit Intoxikation	1 : 20	1 : 20
				1 : 80	1 : 80
28	10 Mo.	V	Schwere Dyspepsie	—	1 : 320
29	29 J.	V	Dyspeptische Beschwerden mit einigen dünnen Stühlen	1 : 80	1 : 80

Ohne genauer auf die *Therapie* eingehen zu wollen, möchten wir erwähnen, daß wir auch in den «025-Fällen» mit der üblichen antidyspeptischen Ernährung und mit Chloromycetin (100 mg/kg Kgw. pro die während 5—7 Tagen), wie wir es bei der Colienteritis mit sicher pathogenen Typen anwendeten, die gleich günstigen Resultate hinsichtlich Keimfreiheit und Heilung erhielten.

Bei der Antikörperuntersuchung gaben von 12 geprüften Seren 11 eine positive Agglutination, nur eines reagierte negativ. Die

Titer lagen zwischen 1 : 20 und 1 : 640, betrugen im allgemeinen aber 1 : 40 und 1 : 80. Die Titer gegen den eigenen Stamm und gegen F 103 (025 : L 11 : 6) waren praktisch immer gleich, obwohl es sich, ein Stamm ausgenommen, um völlig andere O-Gruppen handelte. In 3 Fällen konnten im Verlaufe der Erkrankung deutliche Titeranstiege festgestellt werden: Fall 17 von 1 : 40 $\rightarrow$ 1 : 160 $\rightarrow$ 1 : 640, Fall 26 von 1 : 20 $\rightarrow$ 1 : 160 und Fall 27 von 1 : 20 $\rightarrow$ 1 : 80.

Da die Häufigkeit der positiven Agglutinationen in der sogenannten 025-Gruppe besonders auffällig war, stellte sich die *Frage*, ob es sich vielleicht nur um *unspezifische Reaktionen* handelte, wenn auch die Fälle mit Titeranstieg dagegen sprachen. Wir machten deshalb serologische Kontrolluntersuchungen gegen das O-Antigen 25, d. h. gegen gekochte Keime vom Typ F 103. Um feinere Resultate zu erhalten, haben wir hier die Verdünnungsreihe mit 1 : 10 begonnen, obwohl die Spezifität solch schwacher Titer nicht ganz gesichert ist.

Im ganzen untersuchten wir 76 Seren. Davon stammten 48 Seren von Kindern, bei denen der Stuhl nicht auf pathogene Erreger untersucht oder bei denen keine oder andere pathogene Coli (026 B 6, 055 B 5, 086 B 7, 0111 B 4) gefunden worden waren. Diese 48 Seren ließen sich noch in 2 Altersstufen unterteilen:

1. Gruppe: 34 Seren von Kindern unter einem Jahr.
2. Gruppe: 14 Seren von Kindern zwischen einem und fünf Jahren.

Dabei fanden wir folgende Agglutinationstiter gegen 025:

1. Gruppe: 33mal neg., 1mal 1 : 10.
2. Gruppe: 10mal neg., 3mal 1 : 10, 1mal 1 : 20.

Die andern 28 Seren stammten von Erwachsenen. Es handelte sich dabei um Männer, denen wegen Rhesusuntersuchungen Blut entnommen werden mußte. Bei diesen war der Stuhl nicht untersucht worden. Wir fanden folgende Titer gegen 025:

14mal neg., 8mal 1 : 10, 6mal 1 : 20.

Man sieht daraus, daß positive Titer mit steigendem Lebensalter vermehrt auftraten, und bei Erwachsenen in nicht ganz $\frac{1}{4}$ der Fälle ein Titer von 1 : 20 vorhanden war. Diese Tatsache entspricht den Beobachtungen, die Neter u. Mitarb. (14) mit den Coli-stämmen 026 B 6, 055 B 5 und 0111 B 4 gemacht haben. Daß bei

den Kontrollfällen, insbesondere bei den Säuglingen, nur sehr selten und niedrige Titer gefunden wurden, zeigt, daß bei unseren Enteritisfällen die bedeutend höheren Titer in irgendeiner Beziehung zum Krankheitsgeschehen stehen müssen.

Zum Schluß sind die Fälle aller Colitypen in Tab. IV zusammengestellt. Sie zeigt einmal den Schweregrad der enteritischen Erkrankung in Abhängigkeit vom Colityp, dann wieviel Kinder ihre Colibazillen und Enteritis von zu Hause mitgebracht, und schließlich wieviel Patienten die Erreger vermutlich erst im Spital erworben haben.

TABELLE IV.

	«apath.» Coli	025	26B6	55B5	86B7	111B4	127B8
Toxikose	3		1		1	2	
schwere Dyspepsie	5	1	4	1		5	1
leichte Dyspepsie	3		4			6	
Träger	1						
Beginn im Spital	2		1	1		12 *	
Beginn zu Hause	10	1	8		1	1	1

* Inbegriffen die 8 Fälle aus dem Säuglingsheim.

Bemerkenswert ist, daß «apathogene» Coli und der Typ 26 B 6 nur sehr selten als Ursache einer Spitalinfektion nachgewiesen werden konnten (22), während das beim Typ 111 B 4 häufiger vorkommt.

Diskussion.

Die wichtigste Schlußfolgerung aus den vorstehenden Untersuchungen scheint uns die zu sein, daß die Typenbestimmung der pathogenen Coli mit einem O-Serum, wie es durch den Handel bezogen werden kann, unzureichend und ungenau ist. Von 28 Stämmen, die wir mit O-Seren und der Objektträgermethode als pathogene Colitypen bestimmt hatten, zeigte die genaue Typisierung, daß 13 einer andern Coli-O-Gruppe angehörten. Die meisten Fehlbestimmungen betrafen die 025-Gruppe. Von den 15 Stämmen mit richtiger O-Gruppen-Bestimmung gehörten 13 sicher pathogenen Colitypen an, während 2 (Fälle 14 und 16) durch Abweichen des H-Antigens eine fragliche Stellung einnahmen. Der

Grund dieser großen Zahl von Fehlbestimmungen scheint uns in der Anwendung eines O-Serums zu liegen.

Wendet man bei der Typenbestimmung, wie das allgemein üblich ist, die *Objektträgermethode* an, so sollte man dazu *unbedingt ein OK-Serum* gebrauchen. Ein solches haben wir früher benutzt, indem wir mit selbsthergestellten Seren arbeiteten, wozu wir lebende vom Statens Seruminstitut in Kopenhagen bezogene Stämme verwendeten. Die Nachkontrolle der mit diesen OK-Seren gefundenen Stämme in Kopenhagen hatte immer völlige Übereinstimmung mit unseren Resultaten ergeben. Seit das Serum der Behring-Werke käuflich im Handel war, benutzten wir dieses, da die Serumherstellung eines recht großen Arbeitsaufwandes bedurfte, und da wir nach einigen Überprüfungen uns auf diese Seren verlassen zu können glaubten. Nun trägt aber die Anwendung eines reinen O-Serums in der Objektglasagglutination zwei Nachteile und Gefahren in sich. Erstens kommt es dabei durch den Wegfall der gleichzeitigen K-Agglutination zu einer viel größeren Anzahl von unspezifischen und übergreifenden Reaktionen, so daß, wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, «apathogene» Coli als zu bekannten pathogenen Colitypen gehörig bestimmt wurden.

Die andere Gefahr aber besteht darin, daß das in den lebenden Bakterien vorhandene K-Antigen O-Inagglutinabilität bewirken und damit eine positive Reaktion in reinen O-Seren verhindern kann. Wie häufig eine komplette O-Inagglutinabilität ist, scheint noch nicht sicher festzustehen, auch wird sie für die einzelnen Colitypen verschieden angegeben (zwischen 20 und 80% [13]). Das kommt wohl daher, daß diese Agglutinationshemmung durch das K-Antigen keine Konstante zu sein scheint, sondern bei gewissen Stämmen schon nach kurzem Aufenthalt auf dem Kulturmedium ändern kann. So gab bei uns der aus Kopenhagen bezogene 025-Stamm von einer 18-Std.-Kultur keine Agglutination auf dem Objektträger, während nach Stehenlassen von weiteren 1—2 Tagen eine solche deutlich auftrat. Auf die gleiche Tatsache wurde schon 1944 von *F. Kauffmann* aufmerksam gemacht (10). Andererseits wäre es möglich, daß auch O-Seren, trotz längerem Erhitzen der dazu verwendeten Antigene, manchmal noch kleine Mengen von B-Agglutininen enthalten können (17). Doch ist dieses Problem noch nicht gelöst.

Der *erste Fall* ist insofern weniger schwerwiegend, indem bei

einer positiven Objektträgeragglutination durch eine zusätzliche Prüfung des gekochten Stammes im Röhrchentest seine Zugehörigkeit zur betreffenden O-Gruppe bestätigt oder ausgeschlossen werden kann. Dies findet sich bei den Bestimmungen bestätigt, wie wir sie mit den Stämmen 026 und «025» durchgeführt haben (Tab. I und II).

Anders verhält es sich bei der *zweiten Gruppe*, weil wir hier wegen der durch das K-Antigen bedingten O-Inagglutinabilität überhaupt keinen Hinweis auf eine mögliche Pathogenität eines Stammes erhalten. Um dem aus dem Wege zu gehen, wäre es nötig, wie das auch am Schluß des Prospektes der Behringwerke gesagt wird, nur mit erhitzten Colikulturen zu arbeiten. Um Aussicht auf Erfolg zu haben, müßte man von allen zu untersuchenden Colikulturen, die ja in den meisten Fällen aus verschiedenen Typen bestehen, mindestens 5—10 Kolonien in Bouillon überimpfen, wobei erst diese Kulturen erhitzt zur Agglutinationsprobe benützt werden könnten. Dies zeigt, daß diese Methode praktisch fast nicht durchführbar ist und für routinemäßige Untersuchungen auf keinen Fall in Frage kommt.

Es stellt sich nun die Frage, aus welchem Grunde die Behring-Werke nur ein O-Serum produzieren, nachdem die Notwendigkeit und Vorteile eines OK-Serums für die Typenbestimmung der Coli schon seit langem bekannt waren (11). Die Bedeutung des OK-Serums unterstrich Ørskov, indem er feststellte, daß die positive Agglutination in einem solchen Serum vorwiegend von der Anwesenheit des K-, bzw. B- oder L-Antigens abhängt. Da die B-Antigene B4, B5, B6 und B7 wiederum nur in Zusammenhang mit den O-Gruppen 111, 55, 26 und 86 gefunden werden, ist die Untersuchung auf pathogene Colistämme mit einem OK-Serum relativ einfach (18).

Aus allen diesen Feststellungen scheint uns genügend hervorzugehen, daß der Besitz eines OK-Serums die Grundbedingung für eine erfolgreiche Typendiagnose pathogener Coli ist. Handelt es sich bei einem gefundenen Stamm um einen der erwähnten Typen mit B-Antigen, so scheint die Objektträgermethode allein genügend sichere Resultate zu geben. Anders verhält es sich bei Stämmen mit L-Antigen, wie wir sie in der O-Gruppe 25 antreffen. Hier wird die praktische Diagnose viel schwieriger sein, denn L11 und L3 finden wir auch in einer großen Anzahl anderer Colitypen mit völlig verschiedenen O-Antigenen. Hier ist unbedingt bei positivem Aus-

fall auf dem Objektglas die Untersuchung des erhitzten Stammes im Röhrchentest anzuschließen.

Andere interessante Resultate hat bei uns die Bestimmung mit dem Serum 025 gezeigt. Die pathogene und epidemiologische Bedeutung der Typen mit O-Antigen 25 können wir heute noch nicht klar beurteilen. Über ihr Vorkommen bei Säuglingsenteritis wurde erstmals 1950 von *Cefalù* und *Bavastrelli* (5) und 1953 von *Cefalù* und *Brancato* (6) in Italien und 1952 von *Ocklitz* und *Schmidt* (16) in Rostock berichtet. An beiden Orten wurden die 025-Stämme bei Enteritisepidemien von Säuglingen festgestellt, wobei die Keime in Reinkultur aus dem Stuhl gezüchtet werden konnten. Genauere Untersuchungen von *Ørskov* (18) haben ergeben, daß es sich dabei nicht um identische Typen handelte. Während die Rostocker Stämme vom Typ 025 : L11 : H6 waren, hatten die italienischen Stämme die Antigenformel 025 : L3 : . 1954 hat *Braun* (3) Untersuchungen über 27 Stämme mitgeteilt, die mit OL-25 Seren erfaßt worden waren. 8 Stämme davon hatten die typische Formel 025 : L11 : H6, 4 weitere zeigten ein anderes H-Antigen, und 2 stellten sich als L-Minusformen heraus. Die übrigen 13 Stämme waren nur durch eine weitläufige Antigengemeinschaft erfaßt worden und gehörten zu ganz anderen und verschiedenartigen Colitypen. Sie zeigten Beziehungen zu den O-Gruppen 4, 9, 12, 18 und 19. Ähnliche Antigenbeziehungen wurden schon 1945 von *Vahlne* und *Knipschildt* (12, 20) festgestellt, wobei unter den Kreuzagglutinationen mit 025 besonders die O-Gruppen 4 und 7 hervortraten, welche auch wir vermehrt gefunden haben. Aus der Tatsache, daß innerhalb der O-Gruppe 25 zahlreiche Antigenüberschneidungen mit Keimen anderer O-Gruppen vorkommen, erklärt sich die schwierige serologische Erfassung dieser Stämme.

Während es sich bei den Fällen von *Braun* meist um gesunde Säuglinge handelte, sich also weder bei den typischen und atypischen Stämmen Beziehungen zwischen ihrem Auftreten und dem Vorkommen von Enteritis ergaben, liegen die Tatsachen bei uns anders. Obwohl *Braun* nach seinen Untersuchungen die ätiologische Bedeutung sowohl der Stämme vom Typ 025 : L11 : H6 als auch der atypischen Stämme in Zweifel zog, sind wir *geneigt, aus unseren Untersuchungen doch einen direkten Zusammenhang zwischen den betreffenden Keimen und der Enteritis zu sehen.* Dafür sprechen folgende Tatsachen: Erstens war zur Zeit der Züchtung des betreffenden Stammes bei fast allen Fällen eine

meist recht schwere Enteritis festzustellen. Zweitens mußte bei fast allen eine rein enterale Genese dieser Enteritis angenommen werden, da keine anderen Erkrankungen gefunden wurden. Drittens konnte der betreffende Stamm meistens in Reinkultur und oft wiederholt isoliert werden. Viertens konnten im Verlaufe der Krankheit Antikörper und z. T. Anstiege des Titers der Antikörper gegen den betreffenden Stamm gefunden werden.

Diese Tatsachen lassen uns einen *Zusammenhang* zwischen der Erkrankung der betreffenden Patienten und den während dieser Zeit bei diesen gezüchteten Stämmen *als recht sicher* erscheinen, obwohl die Typisierung nicht komplett, bzw. ohne Berücksichtigung des K-Antigens ausgeführt wurde.

Die betreffenden Colitypen könnten folgende Bedeutung haben:

1. Sie waren in den betreffenden Fällen wirklich die Ursache der Dyspepsie, d. h. im eigentlichen Sinne pathogen.

2. Es kam auf dem Boden einer Irritation der Darmschleimhaut aus den verschiedensten Gründen, wie Ernährungsfehler, allergische Reaktionen usw., die selber klinisch nicht in Erscheinung traten, sekundär zu einer enteralen Coliinfektion mit sogenannten apathogenen Colitypen, welche dann für den betreffenden Organismus «pathogen» wurden und dadurch eine Enteritis erst richtig zur Entstehung brachten.

3. Diese Colitypen waren nur Mitläufer einer enteralen Infektion mit uns noch unbekannten und daher nicht diagnostizierbaren Erregern (z. B. Viren).

Daß in allen drei Fällen, beim Überwiegen eines bestimmten Colistammes im Stuhl, Antikörper gegen denselben gebildet wurden, ist verständlich. Hingegen fragt es sich, wieso es bei den unter 2 und 3 eben erörterten Möglichkeiten zum Hervortreten eines Colitypus über die andern kommt. Leider sind wir nicht in der Lage, diese Frage zu beantworten. Ebenso wenig können wir sagen, welche der drei Möglichkeiten dem wirklichen Sachverhalt entspricht. Auch könnten alle drei Fälle einzeln oder in Kombination vorliegen. *Es stellt sich ganz allgemein die Frage, ob und unter welchen Umständen sogenannte apathogene Colitypen in der Lage sind, eine Colienteritis hervorzurufen.* Wir glauben, die erste Frage auf Grund der vorliegenden Ausführungen bejahen zu dürfen, auch wenn wir über die Umstände, die eine solche Enteritis begünstigen, nichts Genaueres wissen. Dann würde diese Gruppe einen Teil der Lücke von Enteritisfällen füllen, bei denen bis jetzt keine erkennbare Ursache gefunden worden war. Es handelt sich dabei um die Fälle, bei denen im Stuhl keine oder lediglich apatho-

gene Keime nachgewiesen wurden, und die sich auch nicht in die Gruppen der parenteralen oder alimentären Dyspepsien einordnen ließen. Sie machen nach *Berger* und *Vest* (22) ca. ein Viertel aller Enteritisfälle aus.

Ebenso steht wohl außer Zweifel, daß es neben den bis heute bekannten pathogenen Colitypen noch weitere gibt, die aber nicht eine so deutliche Ansteckungsfähigkeit zeigen, wie wir sie von den Typen 055 : B5 und 0111 : B4 kennen, und die darum schwieriger als pathogene Colitypen zu erkennen sind, solange es eine Pathogenitätsprüfung im Tierexperiment nicht gibt.

Zum Schluß sei noch kurz auf die *Verteilung der anerkannt pathogenen Coli* eingegangen. Unter diesen fanden wir vor allem die Typen 026 : B6 und 0111 : B4, die sich darin unterschieden, daß 026 : B6 meist als Erreger einer Einzelinfektion auftrat und keine Infektkettenbildung zeigte, während 0111 : B4 besonders infektiös war, ein Verhalten, wie es *Berger* und *Vest* (22) früher schon feststellen konnten. Während die Zahl der Typen 0111 : B4 und auch 055 : B5 deutlich abhängig ist vom Auftreten kleiner Epidemien, ist diejenige von 026 : B6 relativ konstant. Deshalb wird mit der Isolierung der im Frühstadium erkannten Enteritisfälle die Zahl der beiden ersten Typen leichter zu vermindern sein, so daß durch diese Maßnahme der Typ 026 : B6 immer mehr überwiegen wird, was auch von *Ocklitz* und *Schmidt* (25) beobachtet wurde.

Zusammenfassung.

1. Bei den im Basler Kinderspital isolierten pathogenen Coli-Typen handelte es sich um die Stämme: 026 : B6, 055 : B5, 0111 : B4 und 0127 : B8.

2. Außerdem wurde eine weitere Gruppe mit 12 Stämmen isoliert, die wir auf Grund der Objektträger-Agglutination mit einem im Handel befindlichen 025-Serum zunächst als Repräsentanten der 025-Klasse ansahen. Bei der Bestimmung der O- und H-Antigene dieser Stämme ergab sich jedoch, daß sie — mit der Ausnahme eines Stammes — nicht in die 025-Gruppe gehörten, sondern in verschiedene andere Klassen einzuordnen waren.

3. Die ursprünglich falsche Typisierung beruhte darauf, daß das verwendete käufliche Testserum nicht ein sogenanntes OK-Serum war, wie es bei der Objektträger-Agglutination zu verwenden ist, und daß nicht anschließend ein Röhrchentest mit Aus-

titration gemacht wurde, wie er bei der 025-Gruppe unbedingt zu fordern ist.

4. Obgleich also die ursprüngliche Typisierung mit Einordnung in die 025-Gruppe unrichtig war, vermuten wir doch, daß es sich bei diesen nunmehr als apathogen zu bezeichnenden Coli-Stämmen um krankmachende Coli-Typen gehandelt hat. Diese Folgerung fußt auf folgenden Befunden:

a) die Stämme wurden fast durchwegs von Patienten isoliert, die eine Enteritis hatten;

b) die betreffenden Coli-Typen ließen sich im Stuhl fast in Reinkultur nachweisen;

c) *in den Seren der Patienten waren agglutinierende Antikörper gegenüber den isolierten Coli-Stämmen vorhanden;*

d) *häufig war ein Anstieg dieser Antikörper während des Ablaufs der Krankheit zu verzeichnen.*

Summary.

1. The isolated pathogenic coli types in the Basle Children's Hospital were of the following strains: 026 : B6055 : B5, 011 : B4 and 0127 : B8.

2. Furthermore, another group of 12 strains were isolated, which were firstly regarded as representatives of the 025 class on the basis of slide-agglutination with a 025 serum now on the market. On determination of the O and H antigens of this strain, however, it was discovered that—with the exception of one strain—they did not belong to the 025 group but were to be grouped in various different classes.

3. The original error in classification was due to the fact that the test serum bought was not a so-called OK serum such as must be used for slide-agglutination, and that no tubule test with titrating out was made such as is absolutely necessary for the 025 group.

4. Although the original classification in the 025 group was incorrect, however, we suppose that they are to be regarded as apathogenic coli strains of disease-producing coli types. This conclusion is based on the following findings:

a) these strains are almost entirely isolated from patients with enteritis;

b) the corresponding coli types could be shown in the faeces almost in pure culture;

c) in the sera of the patients agglutinating anti-bodies against the isolated coli strains were present;

d) there was frequently a rise of these anti-bodies during the decline of the disease.

Résumé.

1° Les types de coli pathogènes isolés à la clinique infantile de Bâle appartiennent aux souches : 026 : B6, 055 : B5, 0111 : B4, 0127 : B8.

2° 12 autres souches donnant une agglutination sur lame positive envers le sérum 025, se trouvèrent appartenir — à une exception près — aux autres classes après la détermination de leurs antigènes O et H.

3° L'erreur de détermination provenait de l'emploi d'un antigène 025 inadéquat (il ne s'agissait pas d'un antigène dit OK) et de l'absence de test de titration qui doit toujours être pratiqué pour le groupe 025.

4° Malgré l'erreur de détermination de ce groupe qui nous le fit d'abord considérer comme appartenant au groupe 025, donc apathogène, nous pensions qu'il s'agissait quand même de souches pathogènes, car

a) elles provenaient presque toutes de sujets atteints d'entérites ;

b) elles pullulaient dans les selles jusqu'à l'exclusion d'autres microorganismes ;

c) elles agglutinaient le sérum des patients, dont elles provenaient et

d) le titre des anticorps sériques augmentait au cours de la maladie.

Literatur.

1. Adam, A., u. Mitarb.: Säuglingsenteritis. Georg Thieme, Stuttgart 1956.
- 2. Braun, O. H.: Das Problem der Pathogenität von Escherichia coli im Säuglingsalter. Erg. inn. Med. N. F. 4, 52-194, 1953.
- 3. Id.: Über die Bedeutung der E. coli-Stämme aus der O-Gruppe 25 für die Säuglingsenteritis. Z. Hyg. 139, 478-488, 1954.
- 4. Braun, O. H., H. Seelinger und N. Wagner: Agglutininnachweis im Rekonvaleszentenserum von Säuglingen mit infektiöser Colenteritis. Z. Kinderheilk. 75, 50-59, 1954.
- 5. Cefalù, M., und I. Bavastrelli: Batteriologia delle enteriti ed enterocoliti dell' infanzia. Sicilia san. III, 7, 23-28, 1950.
- 6. Cefalù, M., und P. Brancato: Sull'etiologia colibacillare delle gastroenteriti infantili con particolare riguardo al gruppo 025. Ann. Sanità Pubbl. 14, 671-693, 1953.
- 7. Clément, R., J. Marie, L. Le Minor, J. Gerbeau, A. Têter

et *Cl. de Menibus*: Diarrhées du nourrisson déterminées par certaines espèces d'*Escherichia coli*. Presse méd. 61, 1-3, 1953. — 8. *Cooper, M. L., E. W. Walters, H. M. Keller, J. M. Sutherland and H. J. Wisemann*: Epidemic diarrhea among infants associated with the isolation of a new serotype of *Escherichia coli*: *E. coli* 0127 : B 8. Pediatrics, N.Y. 16, 215-227, 1955. — 9. *Horiki, H.*: VI. Intern. Kongr. f. Microbiol. Rom 1953 (citirt nach O. H. Braun in Adam 1). — 10. *Kauffmann, F.*: Zur Serologie der Coli-Gruppe. Acta path. microbiol. Scand. 21, 20-45, 1944. — 11. *Id.*: Untersuchungen über die Körperantigene der Coli-Bakterien. Acta path. microbiol. Scand. 21, 46-71, 1944. — 12. *Knipschüldt, H. E.*: Undersøgelser over Coligruppens Serologi. Dissertation, Copenhagen 1945. — 13. *Le Minor, S.*: Etude bactériologique d'*Escherichia coli* isolées au cours de gastroentérites infantiles. Thèse, Paris 1953. — 14. *Neter, E., O. Westphal, O. Lüderitz, R. M. Gino und E. A. Gorzynski*: Demonstration of antibodies against entero-pathogenic *Escherichia coli* in sera of children of various ages. Pediatrics 16, 801-808, 1955. — 15. *Ocklitz, H. W., und E. F. Schmidt*: Die Bedeutung pathogener Colistämme (Dyspepsiecoli) für die akuten Durchfallserkrankungen des Säuglings. Beih. Arch. Kinderheilk. 28, 1954. — 16. *Id.*: Beitrag zum Dyspepsie-Coli-Problem. Deutsch. Gesundh.wes. 7, 777-784 und 809-817, 1952. — 17. *Ørskov, F.*: Persönliche Mitteilungen. — 18. *Id.*: Studies on *Escherichia coli* strains belonging to O-group 25. Acta path. microbiol. Scand. 35, 187-193, 1954. — 19. *Roschka, R.*: *Escherichia coli* Stämme bei infantiler Enteritis in Österreich. VI. Int. Kongr. Microbiol. Rom 1953. — 20. *Vahlne, G.*: Serological typing of the colon bacteria. Acta path. microbiol. Scand. Suppl. 62, 1945. — 21. *Zischka, W.*: Bakteriologie der Enteritis. Wien. klin. Wschr. 64, 758-760, 1952. — 22. *Berger, E., und M. Vest*: Das Vorkommen pathogener Coli-Stämme bei Säuglingsenteritiden. Ann. paediat. 184, 352-364, 1955. — 23. *Fey, H.*: Serologische, biochemische und biologische Untersuchungen an Stämmen aus boviner Colimastitis mit spezieller Berücksichtigung der Coli-Säuglingsenteritis. Erg. Hyg. 29, 394-474, 1955. — 24. *Braun, O. H., und H. Specht*: Beitrag zur Epidemiologie der infektiösen Colienteritis der Säuglinge. Z. Kinderheilk. 76, 197-207, 1955. — 25. *Ocklitz, H. W., und E. F. Schmidt*: Das Vorkommen der Colitypen der Gruppe 026 bei Säuglingsdurchfällen. Acta paediat. 44, 132-145, 1955. — 26. *Adamson, C. A., Löfgren, S., and C. Malmnäs*: Antibodies in mothers and newborn infants. Scand. J. Clin. Labor. invest. 3, 52-57, 1951. — 27. *Berger, E.*: Beobachtungen über das Vorkommen und die Contagiosität säuglingspathogener Coli-Bazillen. Mod. Probl. Pädiat. 1, 122-128. S. Karger, Basel/New York 1954. — 28. *Henneberg, G.*: Chemotherapie, Immunität und Prophylaxe. Antibiotica und Chemotherapie 2, 92-122. S. Karger, Basel/New York 1955.

